

Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом

Белов Д. В.^{1,2}, Гарбузенко Д. В.², Лукин О. П.^{1,2}, Ануфриева С. С.²

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии. Челябинск; ²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Челябинск, Россия

Одна из причин желудочно-кишечных кровотечений у больных с патологией сердца — синдром Хейда. Он характеризуется приобретенным разрушением высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда вследствие высокого гидравлического напряжения сдвига на аортальном клапане при его тяжелом стенозе, с последующим развитием кровотечений из ангиодисплазий желудочно-кишечного тракта. Оптимальное ведение страдающих им пациентов представляет сложную и актуальную проблему. Основным патогенетически обоснованным методом лечения синдрома Хейда является протезирование аортального клапана, что позволяет уменьшить риск рецидива желудочно-кишечных кровотечений более чем у 90% больных.

Ключевые слова: синдром Хейда, аортальный стеноз, желудочно-кишечные кровотечения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/03-2020

Рецензия получена 06/04-2020

Принята к публикации 10/07-2020

ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)



Для цитирования: Белов Д. В., Гарбузенко Д. В., Лукин О. П., Ануфриева С. С. Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2503. doi:10.15829/1728-8800-2021-2503

Heyde's syndrome as a rare cause of gastrointestinal bleeding in aortic stenosis patients

Belov D. V.^{1,2}, Garbuzenko D. V.², Lukin O. P.^{1,2}, Anufrieva S. S.²

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery. Chelyabinsk; ²South Ural State Medical University. Chelyabinsk, Russia

Heyde's syndrome is one of the causes of gastrointestinal bleeding in patients with heart disease. It is characterized by the acquired destruction of high molecular weight multimers of von Willebrand factor due to high hydraulic shear stress on the aortic valve in severe stenosis, followed by gastrointestinal bleeding due to angiodyplasias. Management of such patients is a complex and relevant problem. The central method of treatment for Heyde's syndrome is aortic valve replacement, which reduces the risk of recurrent gastrointestinal bleeding in more than 90% of patients.

Key words: Heyde's syndrome, aortic stenosis, gastrointestinal bleeding.

*Corresponding author:
belof20@ya.ru

Received: 12/03-2020

Revision Received: 06/04-2020

Accepted: 10/07-2020

For citation: Belov D. V., Garbuzenko D. V., Lukin O. P., Anufrieva S. S. Heyde's syndrome as a rare cause of gastrointestinal bleeding in aortic stenosis patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2503. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2503

Relationships and Activities: none.

Belov D. V.* ORCID: 0000-0003-4985-9716, Garbuzenko D. V. ORCID: 0000-0001-9809-8015, Lukin O. P. ORCID: 0000-0003-3162-1523, Anufrieva S. S. ORCID: 0000-0002-3921-5266.

АДФ — аденозиндифосфат, ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, VWF — von Willebrand factor (фактор фон Виллебранда).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: belof20@ya.ru

Тел.: +7 (908) 576-84-55

[Белов Д. В.* — врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0003-4985-9716, Гарбузенко Д. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии, ORCID: 0000-0001-9809-8015, Лукин О. П. — главный врач, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, ORCID: 0000-0003-3162-1523, Ануфриева С. С. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской хирургии, ORCID:0000-0002-3921-5266].

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) у больных с патологией сердца встречаются часто, и причины их разнообразны. Одна из них — синдром Хейда [1]. В 1958г Эдвард Хейд в кратком сообщении описал 10 пациентов с аортальным стенозом и эпизодами ЖКК без верифицированного источника [2]. В последующих наблюдениях было установлено, что им являются ангиодисплазии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а наличие связанных с ними ЖКК при аортальном стенозе стали обозначать синдромом Хейда [3]. Долгое время установить причину ЖКК из ангиодисплазий при аортальном стенозе не удавалось. И лишь в конце 80-х гг прошлого столетия был показан многофакторный механизм их развития.

Патогенез кровотечений, обусловленных синдромом Хейда

Частота аортального стеноза увеличивается с возрастом и составляет у пациентов от 65 до 75 лет — 1,3%, от 75 до 85 лет — 2,4% и у людей >85 лет — 4%. При тяжелой форме данного порока повышенная склонность к кровотечениям возникает у 20% пациентов [1], при этом поражения, характерные для синдрома Хейда, у 3% [3]. Известно, что тяжелый аортальный стеноз характеризуется уменьшением площади отверстия клапана <1 см², в результате чего возрастает градиент давления между левым желудочком и аортой >40 мм рт.ст., приводя к увеличению скорости прохождения крови через клапан >4 м/с. Считается, что высокое гидравлическое напряжение сдвига на аортальном клапане при данном пороке вызывает разрушение высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда (VWF — von Willebrand factor) [3, 4]. Их снижение имеет место у >90% пациентов с тяжелым аортальным стенозом и обратно коррелирует со средним градиентом давления на аортальном клапане [5]. Кроме того, изменение конформации VWF приводит к его повышенному протеолитическому расщеплению ферментом ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) [6]. Поскольку VWF влияет на адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу при повреждении стенки сосуда, его приобретенный дефект может увеличивать склонность к кровотечению [7].

Помимо участия в процессе гемостаза, VWF способен подавлять ангиогенез и образование ангиодисплазий. Напротив, недостаток VWF приводит к усиленной васкуляризации [8].

Кроме того, формированию ангиодисплазий на фоне стеноза аортального клапана, по данным ряда исследований, могут способствовать нарушение микроциркуляции кишечника вследствие низкого сердечного выброса с развитием кишечной гипоксемии, сопровождающейся некомпетентностью прекапиллярных сфинктеров и прогрессирующей дилатацией вен [7, 9].

Диагностика кровотечений, обусловленных синдромом Хейда

Клиническая картина ЖКК при синдроме Хейда разнообразна. В ряде случаев они протекают скрыто, но могут быть и клинически значимыми, требующими переливания эритроцитной массы [10]. В их диагностике важную роль отводят эндоскопическим исследованиям, которые позволяют определить локализацию ангиодисплазий и оценить активность кровотечения [7]. Следует отметить, что при не выявленном источнике ЖКК у больных с аортальным стенозом следует подозревать наличие синдрома Хейда [10].

Эндоскопическая диагностика. Хотя ангиодисплазии встречаются в любом отделе ЖКТ, наиболее частым местом их расположения являются восходящая ободочная, слепая и тощая кишка [3]. Для диагностики ангиодисплазий чаще всего применяются фиброгастроудоденоскопия и фиброколоноскопия. Поражение выглядит как участок слизистой оболочки округлой формы, ярко-красного или вишневого цвета, не выступающий в просвет органа, размером от 3 до 7 мм, который легко травмируется с появлением капелек крови. От него радиально расходятся умеренно расширенные извитые сосуды на протяжении 7-10 мм [11].

Для исследования тонкой кишки может быть применена капсульная эндоскопия, но она недостаточно эффективна во время активного кровотечения и не позволяет проводить лечебные манипуляции [12]. В этом плане выгоднее использовать двойную баллонную энтероскопию, которая позволяет получить изображение лучшего качества и при необходимости дает возможность осуществить гемостаз [13].

На основании эндоскопических характеристик, определенных с помощью видеокапсульной и двойной баллонной эндоскопии, тонкокишечные ангиодисплазии могут быть классифицированы на несколько типов [14].

Тип 1: точечные поражения или пятна с не пульсирующим активным кровотечением. Пациенты гемодинамически нестабильны и имеют явные признаки ЖКК с высокой вероятностью рецидива при отсутствии гемостатической терапии.

Тип 2: неактивно кровоточащие поражения или признаки состоявшегося кровотечения (наличие фиксированного сгустка, изъязвлений и др.). Пациенты гемодинамически стабильны, но имеют признаки ЖКК с высокой вероятностью рецидива.

Тип 3: наличие пятен ярко-красного цвета из-за большого скопления сосудов, которые можно рассматривать как возможный источник ЖКК при отсутствии других причин. Пациенты гемодинамически стабильны, имеют как скрытые, так и явные признаки ЖКК с умеренной вероятностью рецидива.

Тип 4: наличие пятен бледно-красного цвета, которые в ряде случаев трудно отличить от эритемы или артефактов. Пациенты гемодинамически стабильны, чаще имеют скрытые ЖКК с низкой вероятностью рецидива.

Несмотря на то, что эндоскопические исследования являются основным способом диагностики кровотечений из ангиодисплазий, в ряде случаев они могут быть неинформативными, поэтому применяются методы лучевой диагностики.

Лучевая диагностика. Мезентерикоангиография позволяет не только определить невидимый во время эндоскопических исследований источник профузного кровотечения со скоростью от 0,5 до 1,5 мл/мин, но и провести направленные на его остановку мероприятия путем введения вазоконстрикторов или эмболизации питающего сосуда [15]. Основными ангиографическими признаками приобретенной ангиодисплазии являются: расширение магистральной артерии (подвздошно-ободочной), контрастирование дренирующей вены на ранней стадии исследования (на 3-4 сек), наличие четких и интенсивных сосудистых сплетений в кишечной стенке, свидетельствующих о наличии артериовенозных шунтов, и медленная венозная разгрузка [11]. Диагностическая чувствительность метода составляет 42-86%, специфичность близка к 100%. Недостатками прямой ангиографии являются её травматичность и побочные реакции, связанные с содержанием в контрастном веществе йода, объёмом, концентрацией и темпом введения препарата, которые могут носить анафилактикоидный или хемотоксический характер [16].

Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением из-за невозможности проведения лечебных манипуляций обычно применяется у гемодинамически стабильных пациентов с неясным по данным эндоскопических методов источником ЖКК. Она позволяет выявить как пороки развития сосудов, так и новообразования в стенке исследуемого органа, являющиеся их причиной. Для определения экстравазации контрастного вещества в просвет ЖКТ необходимо, чтобы скорость кровотечения была не <0,5 мл/мин. В этом случае диагностическая чувствительность метода достигает 86%, специфичность — 95%. Свойственные ему побочные реакции аналогичны прямой ангиографии [14].

Роль исследования VWF в диагностике кровотечений, обусловленных синдромом Хейда

Наиболее чувствительным методом определения отсутствия больших мультимеров VWF является электрофорез VWF в агарозном геле. Однако это сложное исследование доступно не во всех лабораториях и поэтому не может использоваться в обычной клинической практике [7].

Оценка функции тромбоцитов с помощью анализатора PFA-100 является простым “прикроватным” экспресс-методом выявления дефекта высокомолекулярных мультимеров. В его основе лежит оценка времени окклюзии мембраны, содержащей адреналин или аденозиндифат (АДФ), цельной кровью. Результаты записываются в секундах (время окклюзии с адреналином или АДФ) [17]. Время его определения намного быстрее по сравнению с электрофорезом VWF в агарозном геле [18].

Ристоцетин вызывает агглютинацию тромбоцитов в присутствии больших мультимеров VWF. С предварительно фиксированными тромбоцитами ристоцетин-кофакторная активность VWF в клинике может быть автоматически измерена с помощью лабораторного анализатора [19]. Обычно ристоцетин-кофакторная активность VWF и количество антигена VWF хорошо коррелируют друг с другом, при этом их нормальное соотношение составляет 1,0. Значения <0,6 (49) или 0,7 (50) используются для диагностики разрушения VWF. Однако требуются дальнейшие исследования для определения его взаимосвязи с данными электрофореза VWF в агарозном геле [20].

Лечение кровотечений, обусловленных синдромом Хейда

Современная тактика ведения больных с синдромом Хейда в целом соответствует принципам ведения пациентов с ЖКК другой этиологии, но имеет некоторые особенности. Она включает различные способы эндоскопического и медикаментозного гемостаза в сочетании с патогенетической и адекватной инфузионно-трансфузионной терапией, направленной на восполнение кровопотери, объёма циркулирующей крови и стабилизацию гемодинамики [11].

Специфическое лечение синдрома Хейда предусматривает введение концентратов VWF/фактор VIII (40-60 ед./кг/сут.) до остановки кровотечения в качестве стратегии выбора. Также могут быть использованы десмопрессин, криопреципитат и препарат рекомбинантного фактора VIIa, повышающие концентрацию VWF и активность фактора VIII [21].

Альтернативные подходы могут включать терапию синтетическим аналогом гормона соматостатина октреотидом, а также эстрогеном, прогестероном, этинилэстрадиолом и норэтистероном [3]. Соматостатин представляет собой циклический 14-аминокислотный пептид, который секретируется нервными, эндокринными и энтероэндокринными клетками в гипоталамусе и пищеварительной системе (в желудке, кишечнике и δ -клетках поджелудочной железы). Он ослабляет спланхическое полнокровие за счет его антисекреторного влияния на выработку глюкагона и других желудочно-кишечных сосудорасширяющих пептидов. Позитивный эффект октреотида на внутриорганный кро-

воток обусловлен как потенцированием действия зависимых от протеинкиназы С вазоконстрикторов через рецепторы соматостатина 2-го подтипа, так и подавлением ангиогенеза в тонкой кишке [22]. При кровотечении из ангиодисплазий вводят 100 мкг октреотида 2 раза/сут. внутривенно болюсно в течение 2-5 сут. [23].

Клинические исследования показали эффективность комбинированного лечения эстрогеном и прогестероном, а также низких доз этинилэстрадиола и норэтистерона при кровотечениях из ангиодисплазий при синдроме Хейда. При этом отмечалось, что гормональная заместительная терапия позволяет снизить потребность в переливании крови на 50% [13]. Вместе с тем, механизм действия гормональной терапии до конца не изучен. Предположительно такая терапия может вызывать структурные изменения в кровеносных сосудах без влияния на VWF или высокомолекулярные мультимеры [3].

Принципы эндоскопического лечения кровотечений при синдроме Хейда аналогичны способам, применяющимся при ангиодисплазиях другой этиологии [24, 25]. Основным методом является аргоноплазменная коагуляция, при которой электрический ток передается в ткань через ионизированный аргон, вызывая целевое поражение. Настройка режима зависит от локализации патологического процесса: правая половина ободочной кишки, двенадцатиперстная кишка и тонкая кишка — 0,6 л/мин, 40 Вт; пищевод и желудок — 0,8 л/мин, 50 Вт; левая половина ободочной кишки — 1 л/мин, 60 Вт. Из-за поверхностной коагуляции (0,5-3 мм), риск перфорации невысокий (<0,5%) [16]. При оценке эффективности и безопасности аргоноплазменной коагуляции у больных желудочно-кишечными ангиодисплазиями, отличными от синдрома Хейда, на сроки от 6 до 20 мес. рецидивы кровотечения возникли у 7-15% с частотой осложнений — 1,7-7,0% [3, 16].

При монополярной коагуляции электрический ток проходит через все тело пациента от собственно рабочего инструмента до второго электрода — пластины, обеспечивающей широкий контакт. В зависимости от места локализации ангиодисплазий используют мощность от 25 до 40 Вт, при этом в двенадцатиперстной кишке и правой половине ободочной кишки, учитывая тонкость их стенок, она должна быть меньше. Биполярная коагуляция более безопасна в связи с тем, что ток в этом случае течет только между двумя электродами, не проходя через тело пациента. Применяемая мощность обычно колеблется от 15 до 30 Вт, при этом в двенадцатиперстной кишке и правой половине ободочной кишки она составляет 15-20 Вт, а в желудке — 25-30 Вт [16].

Отдельные авторы для лечения кровотечений из ангиодисплазий использовали лазерную коагуля-

цию, криотерапию, склеротерапию и лигирование, но исследования не были рандомизированными, в связи с чем окончательный вывод о применении данных методик делать в настоящее время рано [3].

Важным подходом к лечению кровотечений из ангиодисплазий является использование эндоваскулярных методов, которые, как правило, применяются при неэффективности эндоскопических технологий [26]. По данным литературы они были успешны у 80-90% пациентов. Наиболее часто применяемыми агентами для эмболизации являются биоразлагаемые желатиновые губки и микроспираль. Осложнения встречаются у 5-9% пациентов, при этом тяжелые менее чем у 2%. Среди них описаны гематомы, инфаркт кишечника, расслоение и тромбоз артерий, а также псевдоаневризмы [27].

При кровотечениях из ангиодисплазий кишечника в качестве крайней меры может быть рассмотрена его резекция, но данные литературы свидетельствуют о низкой эффективности данного подхода вследствие рецидивов из других отделов ЖКТ [28, 29]. Он возможен в случае ненадежного гемостаза при эндоваскулярной эмболизации, когда источник геморагии очевиден [6].

Повторные ЖКК при синдроме Хейда часты, и они становятся более тяжелыми с увеличением возраста пациента. Это связано с тем, что исключительное лечение ангиодисплазии без коррекции аортального стеноза приводит к быстрому ее возврату [7]. Поэтому патогенетически обоснованным методом лечения синдрома Хейда является протезирование аортального клапана, что позволяет уменьшить риск рецидива ЖКК у >90% больных [30]. Это было подтверждено в ретроспективном исследовании, в котором из 16 пациентов, перенесших протезирование аортального клапана, ЖКК из ангиодисплазий случилось лишь в 7% случаев [31].

Объяснить патогенетическую обоснованность протезирования аортального клапана у больных с синдромом Хейда позволяют публикации, в которых у больных после его выполнения при правильно подобранном размере протеза уже в первые часы наблюдается значительное увеличение количества высокомолекулярных мультимеров VWF. Напротив, этого не происходит при несоответствии размера клапанного протеза пациенту, а также при наличии остаточной параклапанной фистулы [3].

В связи с этим важную роль играет методика протезирования аортального клапана у лиц старческого возраста, когда вероятность возникновения, а также рецидива ЖКК достаточно высока. Доля таких пациентов достигает 30%. В такой клинической ситуации открытая операция с использованием искусственного кровообращения может сопровождаться высоким риском периоперационной летальности [32]. В подобных случаях возможно

успешное применение транскатетерного протезирования аортального клапана [33, 34].

Таким образом, несмотря на то, что синдром Хейда встречается относительно редко, он может быть причиной фатальных ЖКК. Оптимальное ведение страдающих им пациентов представляет сложную и актуальную проблему. Особое внимание должно быть уделено больным с тяжелым аортальным стенозом, коррекция которого предотвратит риск кровотечений из сформировавшихся у них

ангиодисплазий. Учитывая тот факт, что при дисфункции клапанного протеза возможен рецидив синдрома Хейда, необходим контроль его состояния, что позволит на длительное время избавить пациентов от повторного развития этого тяжелого осложнения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;349(4):343-9. doi:10.1056/NEJMoa022831.
- Heyde E. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis (Letter). *N Engl J Med.* 1958;259:196.
- Natorska J, Mazur P, Undas A. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. *Thromb Res.* 2016;139:85-9. doi:10.1016/j.thromres.2016.01.016.
- Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet.* 1992;340(8810):35-7. doi:10.1016/0140-6736(92)92434-h.
- Garcia LR, Garzesi AM, Tripoli G, et al. Heyde Syndrome Treated by Conventional Aortic Valve Replacement. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(5):630-2. doi:10.21470/1678-9741-2019-0004.
- Saad RA, Lwaleed BA, Kazmi RS. Gastrointestinal bleeding and aortic stenosis (Heyde syndrome): the role of aortic valve replacement. *J Card Surg.* 2013;28(4):414-6. doi:10.1111/jocs.12131.
- Scheffold N, Hetzel GR, Cyran J, et al. Das Heyde-Syndrom — eine kritische Bestandsaufnahme Heyde's syndrome — a critical review. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2006;131(30):1679-84. doi:10.1055/s-2006-947817.
- Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood.* 2018;132(2):132-40. doi:10.1182/blood-2018-01-769018.
- Loscalzo J. From clinical observation to mechanism—Heyde's syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(6):579-80. doi:10.1056/NEJMc1215053.
- Alshuwaykh O, Krier MJ. A Case of Heyde Syndrome with Resolution of Gastrointestinal Bleeding Two Weeks After Aortic Valve Replacement. *Am J Case Rep.* 2018;19:924-6. doi:10.12659/AJCR.911298.
- Shelygin YuA, Achkasov SI, Brekhov EI, et al. Clinical recommendations for diagnosis and treatment of adults intestinal angiodysplasia. 2013. (In Russ.) Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Брехов Е.И и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных ангиодисплазией кишечника. 2013. http://www.gnck.ru/rec/recommendation_angio.pdf.
- Akutagawa T, Shindo T, Yamanouchi K, et al. Persistent Gastrointestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome after Aortic Valve Replacement. *Intern Med.* 2017;56(18):2431-33. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.8603-16.
- Mohee K, Aldalati O, Dworakowski R, Haboubi H. Aortic stenosis and anemia with an update on approaches to managing angiodysplasia in 2018. *Cardiol J.* 2020;27(1):72-7. doi:10.5603/CJ.a2018.0068.
- García-Compeán D, Del Cueto-Aguilera AN, Jiménez-Rodríguez AR, et al. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points. *World J Gastroenterol.* 2019;25(21):2549-64. doi:10.3748/wjg.v25.i21.2549.
- Abdominal surgery. National Guide: Short Edition Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 298-312. (In Russ.) Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание. М: ГЭОТАР-Медиа, 2016;298-312. ISBN: 978-5-9704-3630-1.
- Dray X, Camus M, Coelho J, et al. Treatment of gastrointestinal angiodysplasia and unmet needs. *Dig Liver Dis.* 2011;43(7):515-22. doi:10.1016/j.dld.2010.12.007.
- Vorobyeva II. Modern methods for assessing platelet function and their clinical significance in patients with acute coronary syndrome. *Creative cardiology.* 2012;1:50-63. (In Russ.) Воробьева И.И. Современные методы оценки функции тромбоцитов и их клиническое значение у больных с острым коронарным синдромом. *Креативная кардиология.* 2012;1:50-63.
- Blackshear JL. Heyde Syndrome: Aortic Stenosis and Beyond. *Clin Geriatr Med.* 2019;35(3):369-79. doi:10.1016/j.cger.2019.03.007.
- Horiuchi H, Doman T, Kokame KH, et al. Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(4):303-14. doi:10.5551/jat.RV17031.
- Blackshear JL, McRee CW, Safford RE, et al. Von Willebrand Factor Abnormalities and Heyde Syndrome in Dysfunctional Heart Valve Prostheses. *JAMA Cardiol.* 2016;1(2):198-204. doi:10.1001/jamacardio.2016.0075.
- Jin L, Ji HW. Effect of desmopressin on platelet aggregation and blood loss in patients undergoing valvular heart surgery. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(5):644-7. doi:10.4103/0366-6999.151663.
- Garbuzenko D.V. Aspects of pathogenetic pharmacotherapy for portal hypertension in liver cirrhosis *Therapeutic Archive.* 2016;88(2):101-8. (In Russ.) Гарбузенко Д.В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени. *Терапевтический архив.* 2016;88(2):101-8. doi:10.17116/terarkh2016888101-108.
- Benamouzig R, Benallaoua M, Saurin JC, et al. Efficacy and safety of pasireotide-LAR for the treatment of refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias: results of the ANGIOPAS multicenter phase II noncomparative prospective double-blinded randomized study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1-13. doi:10.1177/1756283X18756260.
- Jackson CS, Strong R. Gastrointestinal Angiodysplasia: Diagnosis and Management. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2017;27(1):51-62. doi:10.1016/j.giec.2016.08.012.

25. Kashchenko VA, NakatisYaA, Lodygin AV, et al. Bleeding from foci of angiodysplasia of the gastrointestinal tract: diagnosis and treatment. *Bulletin of surgery I.I. Grekov*. 2018;177(2):91-4. (In Russ.) Кашченко В.А., Накатис Я.А., Лодыгин А.В. и др. Кровотечения из очагов ангиодисплазий желудочно-кишечного тракта: диагностика и лечение. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2018;177(2):91-4. doi:10.24884/0042-4625-2018-177-2-91-94.
26. Andreytseva OI, Tupikin KA, Shirokov VS, et al. Intestinal angiodysplasia (clinical observation). *Coloproctology*. 2015;1(51):70-6. (In Russ.) Андрейцева О.И., Тупикин К.А., Широков В.С. и др. Ангиодисплазия кишечника (клиническое наблюдение). *Колопроктология*. 2015;1(51):70-6.
27. Kapila A, Chhabra L, Khanna A. Valvularaortic stenosis causing angiodysplasia and acquired von Willebrand's disease: Heyde's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;1-3. doi:10.1136/bcr-2013-201890.
28. Iijima M, Itoh N, Murase R, et al. A surgical case of aortic stenosis with recurrent gastrointestinal bleeding: Heyde syndrome. *Int J Surg Case Rep*. 2018;53:281-4. doi:10.1016/j.ijscr.2018.10.078.
29. Smirnov AV, Gorin DS, Kalinin DV, et al. Laparoscopic resection of the ileocecal junction for cecum angiodysplasia. *Surgery. Journal them. N.I. Pirogov*. 2015;6:72-3. (In Russ.) Смирнов А.В., Горин Д.С., Калинин Д.В. и др. Лапароскопическая резекция илеоцекального перехода по поводу ангиодисплазии слепой кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;6:72-3. doi:10.17116/hirurgia2015672-73.
30. Hudzik B, Wilczek K, Gasior M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ*. 2016;188(2):135-8. doi:10.1503/cmaj.150194.
31. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(5):514-6.
32. Bogachev-Prokofiev AV, Sharifulin RM, Zubarev DD, et al. Direct results of transcatheter aortic valve replacement with transaortic access. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(8):51-58. (In Russ.) Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Зубарев Д.Д. и др. Непосредственные результаты транскатетерного протезирования аортального клапана трансаортальным доступом. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):51-58. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-51-58.
33. Balbo CP, Seabra LP, Galoro VG, et al. Heyde's Syndrome and Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(4):378-80. doi:10.5935/abc.20160193.
34. Sokolov VV, Parkhomenko MV, Kovalev AI, et al. Comparative evaluation of aortic valve replacement methods in patients over 70 years old with aortic stenosis. *Emergency medical care. Journal N.V. Sklifosovsky*. 2018;7(3):227-33. (In Russ.) Соколов В.В., Пархоменко М.В., Ковалёв А.И. и др. Сравнительная оценка методов протезирования аортального клапана у больных старше 70 лет с аортальным стенозом. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2018;7(3):227-33. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-3-227-233.